

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ЯРМОЛЕНКО ОЛЬГА СЕРГІЇВНА**

УДК 616.127 – 018 – 084 – 053 – 06 : 612.014.46 (043.3)

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ МІОКАРДА ЗА УМОВ  
ГІПООСМОЛЯРНОЇ ГІПЕРГІДРАТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ У ВІКОВОМУ  
АСПЕКТІ**

**(анатомо-експериментальне дослідження)**

14.03.01 – нормальна анатомія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Суми – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Сумському державному університеті МОН України (м. Суми).

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор,  
**Сікора Віталій Зіновійович**,  
Сумський державний університет  
МОН України (м. Суми),  
завідувач кафедри нормальної анатомії людини з  
курсом топографічної анатомії та оперативної хірургії.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор,  
**Гнатюк Михайло Степанович**,  
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний  
університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"  
(м. Тернопіль), завідувач кафедри оперативної хірургії з  
топографічною анатомією;

доктор медичних наук, професор,  
**Попадинець Оксана Григорівна**,  
ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний  
університет" МОЗ України (м. Івано-Франківськ),  
професор кафедри анатомії людини, оперативної  
хірургії та топографічної анатомії.

Захист відбудеться "17" грудня 2015 року об 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті (40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Сумського державного університету (40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2).

Автореферат розісланий 16 листопада 2015 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, доцент



М.В. Погорелов

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** У більшості країн світу хвороби системи кровообігу є провідною причиною смертності та інвалідності населення. Однак, якщо у розвинених країнах рівень смертності від серцево-судинних захворювань знижується, то в Україні – стрімко зростає і є одним з найвищих у Європі (Коваленко В.М. та ін., 2015). Така тенденція викликає потребу в удосконаленні методів діагностики, лікування та профілактики серцево-судинних захворювань, для чого, насамперед, необхідним є всебічне вивчення особливостей ремоделювання серця за умов впливу різних екзо- та ендогенних чинників. Вітчизняними морфологами вивчені особливості структурної та функціональної перебудови серця при інтоксикації солями важких металів (Погорелова О.С., 2007), хлоридом кадмію та чотирикислим вуглецем (Пришляк А.М., 2008), за умов змодельованої легеневої гіпертензії (Гнатюк М.С., Татарчук Л.В., Слабий О.Б., 2010) та експериментального цукрового діабету (Трач-Росоловська С.В., 2011;).

Розлади водно-електролітного балансу супроводжують значну кількість захворювань ендокринної, сечовидільної, серцево-судинної систем та щодня мають місце в клінічній практиці, зумовлюючи порушення структури та функції органів. Детально вивчені особливості перебудови серця під впливом дегідратаційних процесів (Творко В.М., 2002), в той час як вивченню впливу гіпергідратаційних порушень на ремоделювання серця присвячені лише поодинокі праці (Gardner J.D. et al., 2010; Bartelds B. et al., 2011).

Відомо, що вміст води та електролітів змінюється протягом життя, тому реакція організму на розлади водно-сольового балансу може бути неоднозначною в залежності від віку (Bhave G., Neilson E.G., 2011; Айзман Р.И., 2014). У постнатальному онтогенезі зазнає змін і серце. Такі зміни пов'язані з незворотним процесом старіння (Judge S., Leeuwenburgh C., 2007; Хара М.Р., Лепявко А.А., 2009;). З огляду на це, є доцільним вивчення перетворень серця за умов порушень водно-електролітного обміну у віковому аспекті.

Одним з основних завдань сучасної кардіології є пошук засобів нівелювання впливу несприятливих чинників на міокард, а саме, оптимальних кардіопротекторів (Дзерве В.Я., Калвіньш И.Я., 2013 р.). Тому актуальним є вивчення вікових особливостей морфофункціонального стану міокарда за умов гіпергідратаційних порушень водно-сольового балансу та визначення шляхів корекції структурних змін.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень Сумського державного університету і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри нормальної анатомії людини з курсом топографічної анатомії та оперативної хірургії Сумського державного університету «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх

корекції» (№ держреєстрації 0013U001347). Здобувач є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи.

**Мета дослідження** – встановлення на макро- та мікроструктурному рівнях закономірностей перебудови міокарда і змін хімічного складу серця за умов гіпоосмолярної гіпергідратації у щурів різних вікових груп та пошук способу їх корекції.

**Завдання дослідження.**

1. Вивчити масометричні, планіметричні, гістоморфометричні параметри і хімічний склад серця контрольних тварин різних вікових груп для проведення коректного порівняльного аналізу отриманих даних.

2. Встановити особливості перебудови камер серця щурів різного віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму.

3. Дослідити якісні та кількісні перетворення гістоархітекτονіки міокарда тварин молодого, зрілого та старечого віку під впливом водного перевантаження.

4. Визначити зміни хімічного складу серця щурів різного віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму.

5. Виявити залежність морфофункціональних показників серця від віку тварин та ступеня гіпергідратації.

6. З'ясувати корегуючу дію мельдонію на структурні зміни міокарда під впливом гіпоосмолярної гіпергідрії тяжкого ступеня.

**Об'єкт дослідження** – динаміка змін серця за умов легкого, середнього і тяжкого ступенів гіпоосмолярної гіпергідратації та корекції структурно-метаболических порушень.

**Предмет дослідження** – морфофункціональний стан міокарда лабораторних щурів різного віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації легкого, середнього та тяжкого ступенів.

**Методи дослідження:**

кардіометрія – для визначення вагових та планіметричних параметрів серця; гістоморфометрія – для виявлення структурних змін міокарда на мікроскопічному рівні; скануюча електронна мікроскопія – для визначення особливостей тривимірної будови серця; спектрофотометрія – для вивчення хімічного складу серця експериментальних тварин; статистичний – для визначення достовірності отриманих відмінностей кількісних показників та дисперсійного аналізу впливу віку тварин і ступеня гіпергідрії на цифрові показники дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше за допомогою сучасних методів дослідження на достатньому експериментальному матеріалі розкрито особливості перетворення міокарда щурів за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму на різних рівнях структурної організації. Уперше отримані дані щодо вікових відмінностей ремоделювання міокарда тварин при водному перевантаженні. Уточнена тривимірна будова серця за допомогою скануючої електронної мікроскопії. Визначені сила впливу віку та ступеня гіпергідрії на вираженість змін кардіометричних, гістоморфометричних та хімічних показників серця щурів за допомогою статистичних методів. Уперше

доведена можливість корекції мельдонієм змін будови та мінерального складу серця, викликаних гіпоосмолярною гіпергідратацією.

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведене дослідження дозволило визначити механізми впливу гіпергідратації на будову та метаболізм міокарда тварин різного віку. Особливості перебудови міокарда за умов гіпоосмолярної гіпергідратації варто враховувати при корекції розладів водно-електролітного балансу. Отримані експериментальні дані можна використовувати для морфологічного обґрунтування характеру змін міокарда в клініках реаніматології, нефрології, терапії, кардіології, педіатрії, геронтології тощо.

Результати експериментальних досліджень впроваджені у навчальний процес на кафедрах анатомії людини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України", ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", Харківського національного медичного університету, Одеського національного медичного університету, ВДНЗ "Українська медична стоматологічна академія", на кафедрі патологічної анатомії медичного інституту Сумського державного університету, на кафедрі гістології, цитології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України".

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант особисто провела інформаційний пошук та аналіз літературних джерел. Автор оволоділа методами дослідження, які використовувалися під час проведення наукової роботи, провела постановку експерименту, забір матеріалу та морфофункціональні дослідження, здійснила аналіз та статистичну обробку отриманих результатів. Дисертантом написані всі розділи роботи, здійснено узагальнення, сформульовані висновки, підготовлені наукові матеріали до публікацій та виступів на конференціях.

**Апробація результатів дослідження.** Основні матеріали дисертації повідомлені й обговорені на I Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (Суми, 10-12 квітня 2013 р.), на XVIII Російському симпозіумі по растровій електронній мікроскопії та аналітичним методам дослідження твердих тіл (Чорноголовка, Росія, 3-7 червня 2013 р.), на II Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (Суми, 16-18 квітня 2014 р.), на 6-th International Student Medical Congress Kosice (Kosice, Slovakia, June 25-27 2014), на III Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (Суми, 23-24 квітня 2015 р.).

**Публікації.** Основний зміст дисертаційної роботи відображений у 10 наукових працях, з яких 5 – у фахових наукових журналах, з них 2 обліковуються НМБД РІНЦ, 1 – Google Scholar, 5 – у матеріалах конференцій. З них 4 наукові роботи опубліковано одноосібно.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 165 сторінках комп'ютерного тексту (основний текст роботи становить 111 сторінок) і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел (187 джерел, з них 88 робіт – кирилицею та 99 – латиницею), додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 70 рисунками (36 фотографій, 34 діаграми) та 1 таблицею. Бібліографічний опис літературних джерел та додатки викладені на 45 сторінках.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал та методи дослідження.** Вивчення особливостей морфофункціональної перебудови серця за умов гіпоосмолярної гіпергідратації проведено на 180 білих безпородних щурах-самцях 3 вікових груп: молодого (3 місяці), зрілого (8 місяців) та старечого (22 місяці) віку. Вибір щурів як біологічної моделі обумовлений рядом спільних особливостей будови і функції серцево-судинної системи щура та людини (Ноздрачев А.Д., 2001).

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно вимогам Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директивам Європейського парламенту та ради ЄС від 22.09.2010 р. та "Загальним етичним принципам експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.). Комісією з питань біоетики медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 1 від 28 серпня 2015 р.) не виявлено порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи.

Усі тварини були поділені на 3 серії, з яких 2 – експериментальні та 1 – контрольна. 1-а експериментальна серія нараховувала 72 щура (по 24 у кожній віковій групі), яким моделювали легкий, середній та тяжкий ступені гіпоосмолярної гіпергідрії; 2-га експериментальна серія – 36 щурів (по 12 у кожній віковій групі), яким моделювався тяжкий ступінь гіпоосмолярної гіпергідрії та проводилася спроба корекції морфофункціональних змін міокарда мельдонієм; 3-я серія – 72 контрольних щура (по 24 у кожній віковій групі).

Моделювання гіпергідрії проводилося зондовим введенням у шлунок тварин 10 мл дистильованої води тричі на добу. Тварин годували вивареними знесоленими харчами. Для запобігання фізіологічної підтримки водного гомеостазу щурам вводили синтетичний аналог АДГ (вазопресину) – «Мінірин» (Феррінг Інтернешнл Сентер СА/Феррінг ГмбХ, Швейцарія/Німеччина) разом з водою 2 рази на добу в дозі 0,01 мг. Для молодих особин легкий ступінь гіпергідрії досягався протягом 5 днів (зростання гідратації на 5 %), середньої тяжкості – 10 днів (зростання гідратації на 8 %) та тяжкого ступеня – 15 днів (зростання гідратації на 15 %). У тварин зрілого та старечого віку легкий ступінь гіпергідрії досягався на 10-й день, середній, відповідно, – на 15-й та 20-й день, тяжкий ступінь – на 25-й день. Ступінь порушення осмолярності визначали за формулою: осмолярність плазми крові (в мосм на 1 кг води) =  $1,86 \cdot \text{Na}$  (в моль/л) + глюкоза (в моль/л) + сечовина (в моль/л) + 9. Нормальну осмолярність плазми вважали на рівні 300 мосм/кг, гіпоосмолярний синдром –

при осмоляльності нижче 280 мосм/кг (Погорелов М.В. та ін., 2009).

У якості коректора морфофункціональних змін міокарда застосовувався препарат вітчизняного виробництва «Вазопро» (фармацевтична компанія «Фармак», Україна), діючою речовиною якого є мельдоній. Мельдоній має антигіпоксичні, антиаритмічні, антитромботичні властивості, здатний розширювати артеріоли та позитивно впливати на скорочувальну функцію міокарда. Препарат вводили інтраперитонеально в дозі 50 мг/кг один раз на добу протягом усього експерименту. Розрахунок дози проводився згідно формули Р.С. та Ю.Р. Риболовлєвих:

$$\text{Доза для щура} = \frac{r \times \text{доза для людини}}{R}$$

де  $r$  – коефіцієнт видової витривалості для щура = 3,62;

$R$  – коефіцієнт видової витривалості для людини = 0,57.

Тварини контрольної серії отримували звичайну питну воду та харчі в межах добової фізіологічної потреби, а також «Мінірин» разом з питною водою двічі на добу в дозі 0,01 мг, зважаючи на потенційний вплив вазопресину на морфологію серцево-судинної системи (Квитницькая-Рыжова Т.Ю, Ступина А.С., Хаблак Г.В., 2005). Забір матеріалу здійснювався паралельно з експериментальними тваринами, які досягли відповідного ступеня гіпергідрії.

Тварини виводились з експерименту шляхом евтаназії під ефірним наркозом декапітацією.

Для проведення кардіометрії серця розтинали за методикою Г.Г. Автанділова, окремо зважували частини серця за W. Muller з урахуванням модифікації Г.І. Ільїна та ін., вимірювали площу ендокардіальних поверхонь (ПС) шлуночків серця методом непрямої планіметрії (Автанділов Г.Г., 2002). Вимірювали «чисту» масу серця (ЧМС) – маса серцевого м'яза без клапанів, великих судин, субепікардіальної жирової клітковини; масу лівого шлуночка (МЛШ) та масу правого шлуночка (МПШ) із пропорційною до їхньої маси частиною маси міжшлуночкової перегородки; шлуночковий індекс (ШІ) – відношення МПШ до МЛШ; серцевий індекс (СІ) – відношення ЧМС до маси тіла; масу обох передсердь (МП); площу ендокардіальної поверхні лівого шлуночка (ПСЛШ) та площу ендокардіальної поверхні правого шлуночка (ПСПШ), планіметричний індекс (ПІ) – ПСЛШ / ПСПШ.

Для гістоморфометричного дослідження серця фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафін. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, за ван-Гізон, ГОФП-методом. За допомогою світлового мікроскопа Olympus BH-2 з цифровою відеокамерою та пакету прикладних програм "Digimaizer" вимірювали діаметр кардіоміоцитів лівого шлуночка (ДКМЛШ), діаметр кардіоміоцитів правого шлуночка (ДКМПШ), діаметр ядер кардіоміоцитів лівого шлуночка (ДЯКМЛШ) та діаметр ядер кардіоміоцитів правого шлуночка (ДЯКМПШ). Методом «точкового» підрахунку визначали відносний об'єм кардіоміоцитів лівого шлуночка (ВОКМЛШ), відносний об'єм кардіоміоцитів правого шлуночка (ВОКМПШ), відносний об'єм судин лівого шлуночка (ВОСЛШ), відносний об'єм судин правого шлуночка (ВОСПШ); відносний

об'єм сполучної тканини лівого шлуночка (ВОСТЛШ) та відносний об'єм сполучної тканини правого шлуночка (ВОСТПШ). Стромально-кардіоміоцитарне відношення (СТКМВ) обох шлуночків вираховували за формулою:  $(\text{ВОСТ} + \text{ВОС}) / \text{ВОКМ}$  (Автандилов Г.Г., 2002).

Скануючу електронну мікроскопію міокарда шлуночків проводили у контрольних та експериментальних тварин усіх вікових груп в останній термін спостереження. Серця фіксували в 1 % глутаровому диальдегіді, промивали фосфатним буфером тричі та проводили дегідратацію етанолом зі зростаючою концентрацією. Поперечні зрізи сердець фіксували на графітових столиках та висушували на повітрі. Перед переглядом у растровому мікроскопі зразки напилювали вуглецем у вакуумному універсальному пості «ВУП-5», поміщали у растровий електронний мікроскоп із камерою низького вакууму "РЭМ 102", фотографували при збільшенні від  $\times 12$  до  $\times 10000$  та зберігали на електронному носії.

Для вивчення хімічного складу серця зважували з точністю до 0,001 г, поміщали в термостат при температурі  $105^{\circ}\text{C}$  і висушували до постійної маси. За різницею маси вологої та сухої проби визначали вміст води в серці. Потім зразки спалювалися в порцелянових тиглях в муфельній печі при температурі  $450^{\circ}\text{C}$  для видалення органічної матриці. Отриманий попіль розчиняли в суміші соляної (2 мл) та азотної (1 мл) кислот та доводили об'єм розчину до 10 мл бідистильованою водою. Отриманий розчин аналізували на спектрофотометрі С115-М1. Методом полуменевої атомізації визначали вміст кальцію (довжина хвилі – 422,7 нм), магнію (довжина хвилі – 285,2 нм), цинку (довжина хвилі – 213,9 нм), заліза (довжина хвилі – 248,3 нм). Вміст натрію (довжина хвилі – 589,0 нм) та калію (довжина хвилі – 766,5 нм) визначали в режимі емісії у полум'ї. Вміст досліджуваних елементів наводили в мкг/г вологої тканини. Виміри та розрахунки проводили з використанням програми AAS-SPECTR.

Отримані цифрові дані оброблялися статистично на персональному комп'ютері з використанням програми «GraphPad» (<http://graphpad.com>). Достовірність розходження контрольних і експериментальних даних оцінювали з використанням критерію Стюдента, достовірною вважали ймовірність помилки, яка менше чи дорівнює 5 % ( $p \leq 0,05$ ). З метою виявлення факту та ступеня впливу контрольованих факторів (ступінь гіпергідратації і вік тварин) на результуючі ознаки проведено двофакторний дисперсійний аналіз з використанням пакету програм «Microsoft EXCEL-2003». Результуючими ознаками були показники кардіометрії, гістоморфометрії та хімічного складу міокарда.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Показники сердець тварин контрольної серії подібні до таких у інтактних тварин, що наведені в літературних джерелах (Гнатюк М.С., Данілевич Ю.О., 2007; Погорелова О.С., 2007), оскільки "Мінірин" не має вираженого вазопресорного ефекту та активує лише V2-рецептори вазопресину, призводячи до посилення реабсорбції води в кровоносне русло (Дзеранова Л.К., 2003). Кардіометрично за умов гіпоосмолярної гіпергідратації у щурів всіх вікових груп поступово збільшується ЧМС, і на пізній стадії експерименту є більшою за контроль на



26,83 % ( $p < 0,0001$ ) у молодих щурів, у зрілих – на 27,27 % ( $p < 0,0001$ ), у щурів старечого віку – на 29,38 % ( $p < 0,0001$ ). Роздільним зважуванням виявлено поступове збільшення МП на 21,98 % ( $p < 0,0001$ ) у молодих, на 25,35 % ( $p < 0,0001$ ) у зрілих та на 22,89 % ( $p = 0,0001$ ) у щурів старечого віку. Натомість, перебудова шлуночків має виражену вікову залежність. А саме, у молодих тварин при тяжкому ступені гіпергідрії МЛШ збільшується на 28,65 % ( $p < 0,0001$ ), МПШ – на 25,77 % ( $p < 0,0001$ ). Відповідно, ІШ не змінюється, що вказує на рівномірне зростання маси обох шлуночків. СІ в усіх вікових категоріях змінюється недостовірно. ПСПШ зростає на 18,05 % ( $p = 0,0099$ ), що призводить до зниження ПІ на 8,98 % ( $p < 0,0001$ ). У зрілих тварин наприкінці експерименту МЛШ є більшою за контрольний показник на 15,4 % ( $p = 0,0002$ ) а МПШ – на 48,13 % ( $p < 0,0001$ ), у щурів старечого віку, відповідно, на 24,48 % ( $p < 0,0001$ ) та 45,88 % ( $p < 0,0001$ ). У результаті, ІШ у зрілих щурів збільшується на 28,89 % ( $p < 0,0001$ ), а у щурів старечого віку – на 17,27 % ( $p < 0,0001$ ). Планіметричні показники тварин зрілого віку зазнають змін, подібних молодим тваринам: ПСЛШ зростає недостовірно, в той час, як ПСПШ збільшується на 29,28 % ( $p < 0,0001$ ). ПІ знижується на 17,24 % ( $p < 0,0001$ ) в порівнянні з контролем. У тварин старечого віку розширення порожнин шлуночків відбувається рівномірно: ПСЛШ протягом дослідного періоду зростає на 31,35 % ( $p < 0,0001$ ), а ПСПШ – на 35,12 % ( $p < 0,0001$ ), ПІ змінюється недостовірно.

Двофакторним дисперсійним аналізом виявлено, що МЛШ переважно залежить від впливу фактору віку тварин: 75,18 % ( $p \leq 0,05$ ). На МПШ впливає виключно фактор ступеня гіпергідратації: 86,98 % ( $p \leq 0,05$ ). На МП контрольовані чинники впливають практично однаково: сила впливу фактору віку становить 40 % ( $p \leq 0,05$ ), ступеня гіпергідратації – 33,3 % ( $p \leq 0,05$ ). На зміни ПСЛШ значною мірою впливає вік: 76,21 % ( $p \leq 0,05$ ), а ПСПШ в рівній мірі залежать від впливу обох контрольованих факторів: сила впливу віку становить 44,27 % ( $p \leq 0,05$ ), а ступеня гіпергідратації – на 43,5 % ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 1).

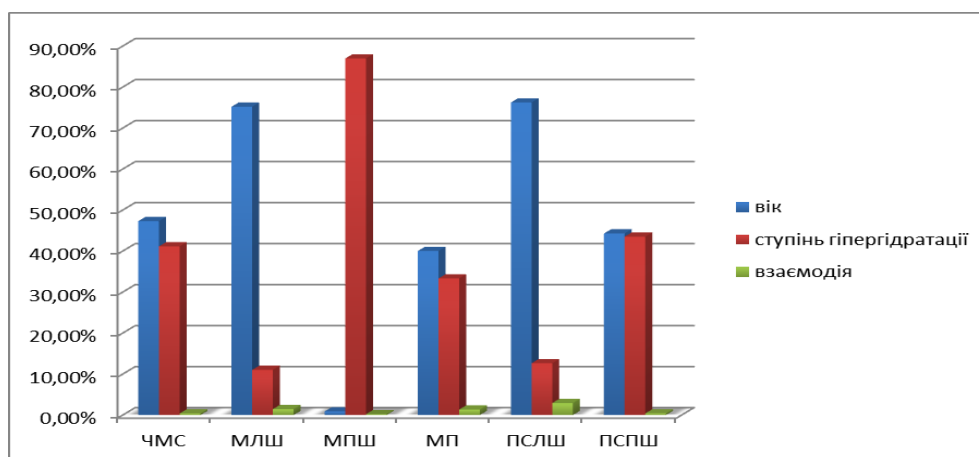


Рис. 1. Двофакторний дисперсійний аналіз впливу контрольованих факторів на кардіометричні параметри серця експериментальних тварин

Отже, особливостями змін органометричних показників у

експериментальних тварин молодого віку є рівномірне зростання маси камер серця та більш стрімке розширення порожнини ПШ. У щурів зрілого віку має місце переважне зростання МПШ та значне розширення його порожнини. У щурів старечого віку відмічається переважне збільшення МПШ та рівномірне розширення порожнин обох шлуночків. Значне збільшення МПШ, по-перше, пояснюється його високою гідрофільністю (Гайкова О.Н., Хмара В.М., Гусев Г.П., 2011; Резник А.Г., 2013), по-друге, зниження онкотичного тиску плазми крові спричиняє набряк легень, гіпертензію в малому колі кровообігу та компенсаторну гіпертрофію ПШ (Леншин П.А., Маслова И.О., Леншин А.В., 2005; Verbalis J.G. et al., 2007). Зростання маси ЛШ обумовлено збільшенням об'єму циркулюючої рідини. Збільшення об'єму циркулюючої рідини викликає розтягнення стінки передсердь, в результаті чого активується секреція передсердного натрійуретичного пептиду, а рівень передсердного натрійуретичного пептиду корелює з гемодинамічним перевантаженням ПШ: підвищення концентрації передсердного натрійуретичного пептиду відображає прогресування дилатації ПШ (Коноплева Л.Ф., 2012). Рівномірне збільшення маси шлуночків у молодих щурів пояснюється відносно більшою МПШ контрольних щурів порівняно зі зрілими та старечого віку тваринами, на що вказує ІШ ( $0,45 \pm 0,002$  у зрілих та  $0,54 \pm 0,005$  – у молодих). Тому ПШ молодих щурів більш адаптований до подолання гіпертензії в малому колі кровообігу (Гнатюк М.С., Татарчук Л.В., Слабий О.Б., 2010).

Для визначення форми гіпертрофії патоморфологи враховують зміни таких показників, як СІ та ІШ: при коливаннях СІ від 3,8 до 5,0 та ІШ від 0,43 до 0,58 не йдеться мова про патологічну гіпертрофію міокарда (Митрофанова Л.Б., Аминєва Х.К., 1998). Отже, виявлені нами протягом експерименту зміни кардіометричних показників можна вважати адаптивно-приспосувальними до зростаючого навантаження на серцевий м'яз.

На тканинному рівні в усіх вікових категоріях зміни стромального компонента проявляються периваскулярним та стромальним набряком, нерівномірністю наповнення судин, клітинною інфільтрацією. В міру зростання ступеня гіпергідрії у молодих та зрілого віку щурів відбувається накопичення колагену в стромі (стромальний фіброз) та навколо судин (периваскулярний фіброз). У тварин старечого віку при тяжкому ступені гіпергідрії відмічаються численні крововиливи та практично зникають волокна колагену в зв'язку з дегрануляцією мастоцитів з виділенням металлопротеїназ, що призводить до деградації колагенових волокон та розширення камер серця (Janicki J.S. et al., 2006; Horn M.A. et al., 2012).

Зміни КМЦ проявляються поступовим посиленням хвилеподібної деформації м'язових волокон, контрактурними пошкодженнями, особливо у щурів старечого віку. Ці явища пояснюються порушенням ВЕБ, що призводить до зміни електричного мембранного потенціалу, осмотичного розтягнення клітинних мембран та підвищення їх проникненості. В свою чергу, зміна мембранного потенціалу сприяє надмірному надходженню іонів кальцію в цитоплазму, що і викликає контрактуру (Алабовский В.В., Винокуров А.А., Маслов О.В., 2013). За градієнтом концентрації рідина з судин переміщується в

КМЦ, призводячи до набряку клітин, який у щурів старечого віку має місце вже за умов легкого ступеня гіпергідрії. Явища клітинного пошкодження проявляються нерівномірним забарвленням цитоплазми (цитоліз). Ділянки цитолізу у молодих щурів виявляються вже на ранній стадії, у зрілих – лише при досягненні ними важкого ступеня гіпергідрії, що вказує на незрілість мембрани КМЦ тварин молодого віку. В міру продовження дії водного навантаження м'язові волокна втрачають свою упорядкованість. Для ядер КМЦ експериментальних тварин притаманний поліморфізм та їх крайове розташування. В препаратах міокарда, забарвлених ГОФП-методом, ділянки перинуклеарної фуксинофілії з'являються у молодих та старих тварин ще при легкому ступені гіпергідрії. У зрілих щурів подібні зміни мають місце лише на пізніх стадіях експерименту. Це говорить про більшу витривалість мембран КМЦ щурів зрілого віку. Причиною ішемічного пошкодження КМЦ стає по-перше, іонний дисбаланс (Денисюк В.И., Дзяк Г.В., Мороз В.М., 2005), по-друге, збільшення об'єму циркулюючої крові призводить до застою крові у венулах та гіпоксії (Струков А.И., Серов В.В., 2015).

Гістоморфометрично при легкому ступені гіпергідрії у молодих щурів зменшується ДКМПШ на 3,16 % ( $p = 0,0018$ ), у зрілих ДКМПШ є меншим за контроль на 1,73 % ( $p = 0,0314$ ), а ДКМЛШ – на 2,12 % ( $p = 0,0188$ ) у результаті компресії КМЦ при накопиченні строною рідини. Водночас у щурів старечого віку відмічається збільшення ДКМЛШ на 2,28 % ( $p = 0,0485$ ), що свідчить про раннє настання клітинного набряку. Продовження впливу водного навантаження призводить до прогресування клітинного набряку, який проявляється збільшенням ДКМ обох шлуночків. Так, при досягненні важкого ступеня гіпергідрії, ДКМЛШ молодих щурів зростає на 16,98 % ( $p < 0,0001$ ), ДКМПШ – на 14,27 % ( $p < 0,0001$ ), у зрілих, відповідно, на 12,61 % ( $p < 0,0001$ ) та 16,88 % ( $p < 0,0001$ ), у щурів старечого віку – на 15,44 % ( $p < 0,0001$ ) та 15,21 % ( $p < 0,0001$ ). ДЯКМЛШ та ДЯКМПШ за умов важкого ступеня гіпергідрії у молодих тварин збільшується відповідно на 3,95 % ( $p = 0,0095$ ) та 4,78 % ( $p = 0,0493$ ), у зрілих – на 4,01 % ( $p = 0,0348$ ) та 6,27 % ( $p = 0,0069$ ), у тварин старечого віку – на 6,1 % ( $p = 0,0401$ ), та 5,05 % ( $p = 0,0442$ ). Збільшення ДКМ обох шлуночків відбувається значно швидше за ДЯКМ. Така динаміка морфометричних показників є ознакою компенсаторної гіпертрофії (Струков А.И., Серов В.В., 2015).

На ранній стадії експерименту у тварин усіх вікових груп відмічається збільшення ВОСТ, що пов'язано з накопиченням рідини в строї та розволокненням сполучної тканини. Так, у молодих щурів ВОСТЛШ збільшується на 3,49 % ( $p = 0,0043$ ), ВОСТПШ – на 5,39 % ( $p = 0,0328$ ), у зрілих, відповідно на 3,78 % ( $p = 0,0054$ ) та 6,47 % ( $p < 0,0001$ ), а у щурів старечого віку – на 2,28 % ( $p = 0,0265$ ) та 3,71 % ( $p = 0,0002$ ). Ці дані свідчать про більшу гідрофільність ПШ. ВОСЛШ у молодих щурів є меншим за контроль на 2,56 % ( $p = 0,0086$ ). СТКМВЛШ у молодих щурів збільшується на 3,35 % ( $p = 0,0259$ ). У зрілих тварин СПВЛШ зростає на 2,99 % ( $p < 0,0001$ ), а СТКМВПШ – на 5,32 % ( $p < 0,0001$ ). У щурів старечого віку СТКМВЛШ змінюється недостовірно, а СТКМВПШ – на 3,25 % ( $p = 0,0079$ ). Продовження

впливу водного навантаження у молодих щурів викликає збільшення ВОКМЛШ на 0,56 % ( $p = 0,0218$ ), ВОСЛШ – на 1,48 % ( $p = 0,05$ ) та зменшення ВОСТЛШ на 7,25 % ( $p = 0,0002$ ). СТКМВЛШ зменшується на 3,38 % ( $p = 0,0168$ ); у міокарді ПШ ВОКМЦ є меншим за контроль на 0,39 % ( $p = 0,0357$ ), ВОС збільшується на 1,78 % ( $p = 0,0049$ ), а ВОСТПШ змінюється недостовірно. СТКМВПШ є більшим за відповідний контрольний показник на 2,66 % ( $p = 0,0329$ ), що вказує на переважання явищ клітинного набряку міокарда ЛШ та стромального набряку ПШ. Збільшення ВОС покращує трофіку міокарда молодих тварин, і є ознакою вмикання компенсаторно-приспосувальних механізмів (Струков А.И., Серов В.В., 2015). У зрілих щурів при тяжкому ступені гіпергідрії ВОСЛШ зменшується на 3,97 % ( $p = 0,0076$ ) та ВОСПШ на 3,24 % ( $p = 0,0055$ ). ВОСТЛШ збільшується на 1,98 % ( $p = 0,0232$ ), а ВОСТПШ – на 4,74 % ( $p = 0,0009$ ). СТКМВ обох шлуночків залишається стабільним. У щурів старечого віку наприкінці експерименту зменшується ВОКМЛШ на 0,58 % ( $p = 0,0115$ ) та ВОКМПШ – на 0,89 % ( $p = 0,0008$ ). Також відбувається зменшення ВОСЛШ на 2,22 % ( $p = 0,0500$ ) та ВОСПШ – на 2,69 % ( $p = 0,0384$ ). ВОСТЛШ зростає на 5,18 % ( $p < 0,0001$ ), а ВОСТПШ – на 7,47 % ( $p < 0,0001$ ). СТКМВ міокарда ЛШ та ПШ щурів старечого віку збільшується відповідно на 3,43 % ( $p = 0,0123$ ) та 5,36 % ( $p = 0,0007$ ). Зниження ВОС в міокарді обох шлуночків тварин зрілого та старечого віку вказує на зниження компенсаторних можливостей міокарда з віком (Ахтемійчук Ю.Т., 2009), натомість стабільність СТКМВ міокарда зрілих щурів говорить про більшу витривалість тварин цієї вікової категорії.

Двофакторним дисперсійним аналізом визначено суттєвий вплив обох контрольованих чинників на ДКМЛШ та ДКМПШ. Сила впливу фактора віку складає 55,78 % ( $p \leq 0,05$ ) для ЛШ та 57,22 % ( $p \leq 0,05$ ) для ПШ, а ступеня гіпергідрії – відповідно 38,53 % ( $p \leq 0,05$ ) та 39,58 % ( $p \leq 0,05$ ). ДЯКМ обох шлуночків переважно залежить від впливу фактора віку тварин: 40,8 % ( $p \leq 0,05$ ) для ДЯКМЛШ та 65,14 % ( $p \leq 0,05$ ) для ДЯКМПШ. Зміни відносних морфометричних показників виключно залежать від впливу фактора віку (рис.2).

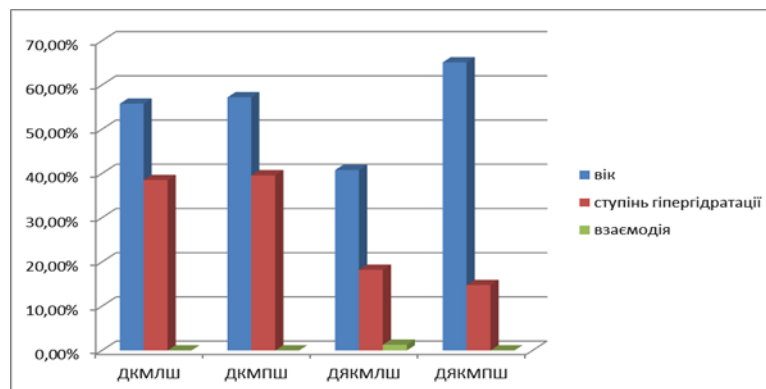


Рис. 2. Двофакторний дисперсійний аналіз впливу контрольованих факторів на діаметр кардіоміоцитів та їх ядер.

Скануюча електронна мікроскопія наочно демонструє, що на поперечних зрізах міокарда молодих та зрілих тварин контрольної серії м'язові волокна розташовані компактно та паралельно одні одній, їх поперечна посмугованість добре виражена. М'язові волокна в міокарді старих щурів містяться пухко за рахунок збільшення об'єму стромального компоненту. З віком зростає щільність серцевої стінки, що пов'язано зі зменшенням кількості судин та збільшенням кількості колагену. На малих збільшеннях чітко виявляється напрямок м'язових волокон шлуночків: зовнішній та внутрішній поздовжні та середній коловий. При досягненні важкого ступеня гіпергідрії в усіх вікових категоріях зміни КМЦ проявляються потовщенням м'язових волокон, але у молодих та зрілих тварин посилюється їх поперечна посмугованість, що є ознакою гіпертрофії за рахунок збільшення кількості саркомерів, тоді як у щурів старечого віку подібного явища не спостерігається, а збільшення їх товщини відбувається за рахунок набряку. У зрілих тварин м'язові волокна переважно зберігають свою направленість, в той час як у молодих та старечого віку щурів виявляється їхня дезорієнтація та хвилеподібна деформація, що свідчить про більш глибокі пошкодження КМЦ. Щодо строми спостерігається найбільш виражений набряк у тварин старечого віку, волокна колагену поодинокі, в той час, як у щурів інших вікових категорій кількість колагену в стромі ЛШ збільшується. Це підтверджують дані світлової мікроскопії. У молодих тварин судини повнокровні, в той час як у щурів зрілого та старечого віку кількість судин зменшена та відмічається їх запустіння.

Вікові зміни хімічного складу серця щурів контрольної групи характеризуються зменшенням вмісту води з  $81,13 \pm 0,94 \%$  у 3-місячних щурів до  $74,85 \pm 0,78 \%$  у 22-місячних щурів, зниженням вмісту цинку на  $20,35 \%$  ( $p < 0,0001$ ), заліза на  $31,49 \%$  ( $p < 0,0001$ ), магнію на  $21,85 \%$  ( $p < 0,0001$ ), натрію на  $10,99 \%$  ( $p < 0,0001$ ) та збільшенням вмісту кальцію на  $17,56 \%$  ( $p < 0,0001$ ). При моделюванні гіпоосмолярної гіпергідратації в усіх вікових категоріях вміст води достовірно збільшується при досягненні тваринами середнього ступеня гіпергідрії та є більшим за контрольний показник у молодих щурів на  $8,26 \%$  ( $p = 0,0355$ ), у 8-ми місячних – на  $8,14 \%$  ( $p = 0,0092$ ), а у 22-місячних – на  $7,58 \%$  ( $p = 0,0182$ ). При продовженні дії ушкоджувального чинника гідратація серця зростає у молодих щурів на  $14,53 \%$  ( $p = 0,0006$ ), у зрілих – на  $15,75 \%$  ( $p < 0,0001$ ), у щурів старечого віку – на  $14,83 \%$  ( $p = 0,0002$ ). За умов гіпоосмолярної гіпергідратації найістотніше знижується концентрація в серці натрію. Вже в ранні терміни експерименту у молодих щурів його вміст на  $5,28 \%$  ( $p = 0,0072$ ) менший в порівнянні з контролем, у зрілих щурів – на  $3,63 \%$  ( $p = 0,0270$ ), у щурів старечого віку знижується не лише вміст натрію, а і вміст калію, відповідно, на  $6,31 \%$  ( $p = 0,0097$ ) та на  $3,22 \%$  ( $p = 0,0472$ ), що говорить про раннє пошкодження мембрани КМЦ у щурів даної вікової групи. При середньому ступені гіпергідрії у молодих тварин рівень натрію стає меншим за контроль на  $7,13 \%$  ( $p = 0,0005$ ), калію – на  $5,9 \%$  ( $p = 0,0168$ ); у зрілих тварин знижується вміст натрію на  $6,97 \%$  ( $p = 0,0043$ ) та калію на  $4,63 \%$  ( $p = 0,0205$ ). У щурів старечого віку знижується вміст всіх досліджуваних елементів: рівень натрію є меншим за

контроль на 9,68 % ( $p = 0,0018$ ), калію – на 8,78 % ( $p = 0,0031$ ), цинку – на 8,77 % ( $p = 0,0146$ ), заліза – на 7,15 % ( $p = 0,0454$ ), магнію – на 6,33 % ( $p = 0,0452$ ). Найістотніші зміни хімічного складу серця тварин спостерігаються при настанні тяжкого ступеня гіпергідрії. У щурів молодого віку відбувається зниження вмісту всіх досліджуваних елементів, а саме, натрію – на 10,75 % ( $p < 0,0001$ ), калію – на 5,9 % ( $p = 0,0276$ ), магнію – на 8,32 % ( $p = 0,0233$ ), кальцію – на 7,06 % ( $p = 0,0470$ ), цинку – на 7,67 % ( $p = 0,0014$ ) та заліза – на 6,55 % ( $p = 0,0210$ ). У зрілих щурів рівень натрію зменшується на 8,97 % ( $p = 0,0009$ ), калію – на 6,73 % ( $p = 0,0010$ ), кальцію – на 6,26 % ( $p = 0,0401$ ), магнію – на 7,39 % ( $p = 0,0395$ ), заліза – на 6,73 % ( $p = 0,0239$ ) та цинку – на 6,95 % ( $p = 0,0349$ ). У щурів старечого віку концентрація натрію є меншою за контроль на 14,77 % ( $p < 0,0001$ ), калію – на 12,14 % ( $p = 0,0002$ ), заліза – на 9,61 % ( $p = 0,0033$ ), магнію – на 11,47 % ( $p = 0,0038$ ), цинку – на 10,74 % ( $p < 0,0001$ ) та кальцію – на 10,7 % ( $p = 0,0396$ ). Такі зміни хімічного складу серця свідчать про глибокі порушення ВЕБ у тварин старечого віку. Слід зазначити, що за умов гіпоосмолярної гіпергідратації зменшення концентрації хімічних елементів є відносним внаслідок їх розведення рідиною, що накопичується в тканинах (Verbalis J.G. et al., 2007). Вміст натрію в серці залежить від фактору ступеня гіпергідрії –54,47 % ( $p \leq 0,05$ ). На зміни концентрації калію, цинку та магнію впливає як фактор ступеня гіпергідрії, так і сила впливу фактора віку. Так, сила впливу фактору ступеня гіпергідрії на вміст калію становить 40,72 % ( $p \leq 0,05$ ), цинку – 47,19 % ( $p \leq 0,05$ ), магнію – 24,72 % ( $p \leq 0,05$ ). Сила впливу фактора віку на рівень цих елементів відповідно дорівнює 30,55 % ( $p \leq 0,05$ ), 36,07 % ( $p \leq 0,05$ ), 19,89 % ( $p \leq 0,05$ ). На вміст заліза та кальцію в серці переважно впливає фактор віку: відповідно, 77,26 % ( $p \leq 0,05$ ) та 55,65 % ( $p \leq 0,05$ ).

Застосування мельдонію в якості коректора морфофункціональних змін міокарда за умов тяжкого ступеня гіпергідрії у щурів молодого віку проявляється рівномірним збільшенням маси серця та його порожнин, зокрема: ЧМС – на 21,53 % ( $p < 0,0001$ ), МЛШ – на 23,03 % ( $p < 0,0001$ ), МПШ – на 20,1 % ( $p < 0,0001$ ), МП – на 18,68 % ( $p = 0,0003$ ). ПС обох шлуночків в порівнянні з контролем збільшується недостовірно та не призводить до змін ПІ, що свідчить про значно меншу швидкість розширення порожнини ПШ молодих щурів, які отримували мельдоній в якості коректора. У зрілих щурів ЧМС зростає на 19,79 % ( $p < 0,0001$ ), МП – на 22,46 % ( $p < 0,0001$ ), МЛШ – на 17,22 % ( $p < 0,0001$ ), а МПШ – на 23,88 % ( $p < 0,0001$ ) в порівнянні з відповідними показниками контрольних тварин. ПШ змінюється недостовірно та засвідчує рівномірне збільшення маси обох шлуночків під впливом коректора. ПСЛШ змінюється недостовірно, ПСПШ зростає на 13,63 % ( $p = 0,0499$ ). В результаті ПІ знижується на 9,43 % ( $p < 0,0001$ ) і вказує на значно менший ступінь дилатації ПШ. У тварин старечого віку ЧМС є більшою за контроль на 27,49 % ( $p < 0,0001$ ), МЛШ – на 25,45 % ( $p < 0,0001$ ), а МПШ – на 37,28 % ( $p < 0,0001$ ). МП збільшується на 20,33 % ( $p = 0,0002$ ). Зміни відносних гравіметричних показників вказують на переважну гіпертрофію ПШ, але її ступінь менший, ніж у тварин, які не отримували коректор. Так, ПШ зростає на

10,53 % ( $p < 0,0001$ ) проти 19,2 % ( $p < 0,0001$ ) у тварин, що не отримували коректор. СІ змінюється недостовірно. ПСЛШ зростає на 18,33 % ( $p = 0,0013$ ), а ПСПШ – на 22,68 % ( $p = 0,0012$ ). ПІ знижується недостовірно, що вказує на рівномірне розширення порожнин шлуночків. Отже, при досягненні тяжкого ступеня гіпергідрії в обох експериментальних групах відмічається суттєве збільшення масометричних показників. Але у щурів, яким вводився коректор, зростання маси камер серця відбувається більш пропорційно. Щодо планіметричних показників, на фоні прийому мельдонію спостерігається значно менший ступінь дилатації ПШ в усіх вікових категоріях.

У препаратах міокарда молодих щурів, які отримували коректор, зберігається виражений клітинний набряк, але хвилеподібна деформація м'язових волокон виражена менше, що свідчить про менший ступінь порушень іонного складу серця. Гістіоцитарна інфільтрація також зменшується, що є проявом зниження проникності судинної стінки. У зрілих щурів значно менше виражені явища ішемічного пошкодження КМЦ. У щурів старечого віку відмічаються лише поодинокі стромальні крововиливи, що засвідчує позитивний вплив мельдонію на судинну стінку.

У тварин молодого віку на тлі введення коректора збільшується ДКМЛШ на 12,32 % ( $p < 0,0001$ ) та ДКМПШ на 11,12 % ( $p < 0,0001$ ). ВОСТЛШ зменшується на 3,62 % ( $p = 0,0062$ ), а ВОСТПШ – на 3,1 % ( $p = 0,0147$ ). ВОСЛШ зростає на 1,61 % ( $p = 0,0230$ ), ВОСПШ збільшується на 1,5 % ( $p = 0,0122$ ). У тварин зрілого віку ДКМЦЛШ є меншим за контроль на 11,03 % ( $p < 0,0001$ ), а ДКМПШ – на 15,36 % ( $p < 0,0001$ ). Відносні морфометричні показники не змінюються, що говорить про більшу витривалість міокарда, а, зокрема, стабільність ВОС обох шлуночків засвідчує позитивний вплив коректора на мікроциркуляторне русло щурів даної вікової категорії. У щурів старечого віку ДКМЛШ та ДКМПШ є більшими за контроль відповідно на 13,18 % ( $p < 0,0001$ ) та 12,27 % ( $p < 0,0001$ ). ВОСЛШ та ВОСПШ не змінюються. ВОСТЛШ та ВОСТПШ зростає відповідно на 3,72 % ( $p = 0,0060$ ) та 5,23 % ( $p < 0,0001$ ). ВОКМПШ є меншим на 0,63 % ( $p = 0,0015$ ).

За умов корекції зберігається значна гідратація серця щурів всіх вікових категорій, але швидкість втрати хімічних елементів уповільнюється. Так, у молодих щурів, вміст води зростає на 13,02 % ( $p = 0,0198$ ), вміст натрію зменшується на 5,38 % ( $p = 0,0071$ ), а заліза – на 6,1 % ( $p = 0,0057$ ). Вміст цинку, калію, магнію та кальцію істотно не змінюються. У тварин зрілого віку вміст води є більшим за контроль на 12,39 % ( $p = 0,0003$ ), вміст натрію є меншим за контроль на 4,09 % ( $p = 0,0205$ ), заліза – на 6,41 % ( $p = 0,0473$ ). У щурів старечого віку вміст води стає більшим на 14,25 % ( $p = 0,0008$ ), рівень натрію знижується на 7,98 % ( $p = 0,0076$ ), калію – на 5,14 % ( $p = 0,0161$ ), магнію – на 6,68 % ( $p = 0,0465$ ). Рівень заліза знижується на 9,26 % ( $p = 0,0011$ ), вміст кальцію та цинку достовірно не змінюється.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, що полягає у встановленні на макро- та мікроструктурному рівнях

закономірностей перебудови міокарда і змін хімічного складу серця за умов гіпоосмолярної гіпергідратації у щурів різних вікових груп та пошук способу їх корекції.

1. Вікова перебудова серця щурів контрольної серії характеризується збільшенням усіх масометричних та планіметричних показників. Найшвидше зростає маса лівого шлуночка – на 83,7 % та розширюється його порожнина – на 84,15 %. Зміни складу міокарда протягом онтогенезу призводять до зростання стромально-кардіоміоцитарного відношення лівого та правого шлуночків на 14,36 % та 18,72 %. З віком зменшується вміст води – на 7,74 %, натрію – на 11,75 %, калію – на 4,26 %, цинку – на 21,47 %, заліза – на 34,44 %, магнію – на 6,81 % та збільшується кількість кальцію – на 24,28 %.
2. За умов гіпоосмолярної гіпергідратації у щурів молодого, зрілого та старечого віку відбувається поступове зростання маси серця та розширення порожнини правого шлуночка. Вікові відмінності масометричних показників полягають у рівномірному збільшенні маси шлуночків у щурів молодого віку та переважному зростанні маси правого шлуночка у тварин зрілого та старечого віку, що позначається достовірним збільшенням шлуночкового індекса на 28,89 % ( $p < 0,0001$ ) та 19,2 % ( $p < 0,0001$ ). Зміни планіметричних показників у щурів молодого та зрілого віку характеризуються більш стрімким розширенням порожнини правого шлуночка, відповідно впливаючи на зниження планіметричного індексу на 8,78 % ( $p = 0,0107$ ) та 16,93 % ( $p < 0,0001$ ). У щурів старечого віку спостерігається рівномірне розширення порожнин обох шлуночків. Вказані зміни кардіометричних показників є адаптивно-приспосувальними до водного перевантаження.
3. Якісні гістологічні зміни міокарда експериментальних тварин є неспецифічними та спричинені розладами водно-електролітного балансу та мікроциркуляції. Морфометрично в усіх вікових групах при легкому ступені гіпергідрії виявлено достовірне зменшення діаметра кардіоміоцитів та збільшення відносного об'єму сполучної тканини. Продовження впливу водного перевантаження призводить до зростання діаметра кардіоміоцитів (максимально збільшується діаметр кардіоміоцитів лівого шлуночка у щурів молодого віку – на 16,98 % ( $p < 0,0001$ )) та їх ядер (найбільше зростає діаметр ядер кардіоміоцитів правого шлуночка щурів зрілого віку – на 6,27 %). Виявлена висока гідрофільність міокарда правого шлуночка, що впливає на показник стромально-кардіоміоцитарного відношення, який зростає протягом експерименту, максимально у щурів старечого віку – на 5,36 % ( $p = 0,0007$ ). Стромально-кардіоміоцитарне відношення лівого шлуночка у молодих щурів при тяжкому ступені гіпергідрії зменшується на 3,38 % ( $p = 0,0168$ ), у щурів старечого віку – збільшується на 3,43 % ( $p = 0,0123$ ), а у щурів зрілого віку залишається стабільним.
4. Встановлено, що під впливом гіпергідратації організму в усіх вікових групах у серці зростає вміст води та зменшується кількість хімічних елементів. Найбільш суттєві зміни мінерального складу виявлені в серці щурів старечого віку, а саме, вміст натрію знижується на 14,77 % ( $p < 0,0001$ ), калію – на 12,14 % ( $p = 0,0002$ ), магнію – на 11,47 % ( $p = 0,0157$ ), кальцію – на



10,7 % ( $p = 0,0145$ ), цинку – на 10,74 % ( $p < 0,0001$ ), заліза – на 9,61 % ( $p = 0,0033$ ).

5. Виявлено, що на зміни маси передсердь в рівній мірі впливає фактор віку та ступінь тяжкості гіпергідрії; на показник маси лівого шлуночка переважаючий вплив має фактор віку, правого шлуночка – фактор ступеня тяжкості гіпергідрії. На планіметричні показники лівого шлуночка переважає вплив фактору віку, а на відповідні показники правого шлуночка в рівній мірі впливають обидва контрольовані фактори. Зміни гістоморфометричних показників залежать переважно від впливу фактора віку. На вміст води та натрію в серці впливає фактор ступеня тяжкості гіпергідрії. На концентрацію цинку, калію та магнію в рівній мірі впливають обидва контрольовані фактори, а на вміст заліза та кальцію – фактор віку.
6. З'ясовано, що використання мельдонію з метою корекції морфофункціонального стану міокарда щурів за умов тяжкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації в значній мірі зменшує пошкоджувальну дію водного перевантаження на міокард тварин молодого та зрілого віку, та в меншій мірі – на міокард тварин старечого віку. Позитивний вплив мельдонію на серце експериментальних щурів полягає в підсиленні васкуляризації міокарда, зменшенні проникненості судинної стінки, уповільненні приросту маси та розширення порожнин шлуночків, зниженні швидкості втрачання серцем хімічних елементів.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ярмоленко О.С. Якісний аналіз змін міокарду щурів різних вікових груп за умов гіпергідратації організму / О.С. Ярмоленко // Український морфологічний альманах. – 2013. – Т. 11 № 3. – С. 69-72.
2. Сікора В.З. Вікові особливості морфофункціональних перетворень міокарда в нормі та в умовах впливу ушкоджуючих чинників (огляд літератури) / В.З. Сікора, О.С. Ярмоленко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2013. – № 3. – С. 263-274 (*Здобувачем здійснено пошук і аналіз літературних джерел, набір, оформлення статті до друку*).
3. Ярмоленко О.С. Аналіз морфометричних показників міокарда щурів різного віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко // Вісник морфології, 2014. – Т. 20, № 1. – С. 188-191.
4. Ярмоленко О.С. Особливості морфологічної перебудови міокарду щурів старечого віку за умов впливу гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т.14, № 4 (48). – С. 246-249.
5. Meldonium as a corrector of the morphofunctional state of the heart in experimental hypoosmolar overhydration / O. Yarmolenko, V. Sikora, V. Bumeister, O. Prykhodko, N. Demikhova // International Journal of Innovations in Biological and Chemical Sciences. – 2015. – Vol. 6. – P. 17-22

*(Здобувачем здійснено набір, статистичну обробку і аналіз матеріалу, оформлення статті до друку).*

6. Ярмоленко О.С. Порівняльна характеристика макроскопічної будови серця інтактних щурів різних вікових груп/ О.С. Ярмоленко, І. О. Богдашкіна // I Міжнародна науково-практична конференція студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини», 10 - 12 квітня 2013 р.: мат. конф. – Суми : Вид-во Сум ДУ, 2013. – С. 56.
7. Ярмоленко О.С. Перспективы исследования стенки сердца с помощью растровой электронной микроскопии / О. С. Ярмоленко, О. А. Приходько // XVIII Российский Симпозиум по растровой электронной микроскопии и аналитическим методам исследования твердых тел, 3-7 июня 2013 г.: мат. конф. – Черногоровка: Издат-во ИПТМ РАН, 2013г. – С. 510-511.
8. Ярмоленко О.С. Морфологічні зміни міокарда тварин старечого віку за умов тяжкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації / О.С. Ярмоленко // II Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини», 16 - 18 квітня 2014 р.: мат. конф. – Суми: Вид-во СумДУ, 2014. – С. 101.
9. Yarmolenko O.S. Three-dimensional organization in the myocardium of rats at severe hypoosmolar overhydration / O.S. Yarmolenko, I.V. Bolotna, O.A. Prychodko // 6-th International Student Medical Congress in Košice 25th – 27th of June, 2014: Folia Medica Cassoviensia – T.69, N.1, Suppl. 1, Košice, Slovakia. – 2014 – P. 119.
10. Yarmolenko O.S. Changes of the heart at hypoosmolar overhydration / O.S. Yarmolenko, C.N. Uwakwem // III Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини», 23 – 24 квітня 2015: мат. конф. – Суми: Вид-во СумДУ, 2015. – С. 170-171.

## АНОТАЦІЯ

**Ярмоленко О.С. Морфофункціональні перетворення міокарда за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті (анатомо-експериментальне дослідження). – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. – Сумський державний університет МОН України. – Суми, 2015.

Дисертація присвячена комплексному вивченню морфофункціональних перетворень міокарда щурів молодого, зрілого та старечого віку за умов гіпоосмолярної гіпергідратації легкого, середнього і тяжкого ступеня та корекції виявлених змін мельдонієм. Структурно-функціональні особливості міокарда вивчали за допомогою методів кардіометрії, гістоморфометрії, скануючої електронної мікроскопії та хіміко-аналітичним методом з наступним статистичним аналізом.

В роботі доведений негативний вплив гіпергідратації на всі досліджувані показники, що проявляється порушенням взаємовідносин вагових та планіметричних параметрів шлуночків серця, змінами гістоархітекτονіки міокарда та дисбалансом хімічних елементів. Найбільш виражені зміни при цьому виявляються у тварин старечого віку.

Застосування коректора на фоні гіпергідрії призводить до уповільнення дилатації правого шлуночка та зменшення його гідратації, покращення васкуляризації міокарда, зменшення проникності судинної стінки у молодих та зрілих щурів та, меншою мірою, у щурів старечого віку.

**Ключові слова:** серце, кардіоміоцити, вік, гіпоосмолярна гіпергідратація, мельдоній.

## АННОТАЦИЯ

**Ярмоленко О.С. Морфофункциональные преобразования миокарда при гипоосмолярной гипергидратации организма в возрастном аспекте (анатомо-экспериментальное исследование). – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. – Сумский государственный университет МОН Украины. – Сумы, 2015.

Диссертация посвящена изучению морфофункциональных преобразований миокарда животных разного возраста под воздействием гипоосмолярной гипергидратации легкой, средней и тяжелой степени и коррекции выявленных изменений мельдонием. Эксперимент был проведен на 180 белых лабораторных крысах в возрасте 3, 8 и 22 месяцев. Животным моделировалась гипоосмолярная гипергидратация трех степеней тяжести. Структурно-функциональные особенности миокарда изучали с помощью методов кардиометрии, гистоморфометрии, сканирующей электронной микроскопии и химико-аналитическим методом с последующим статистическим анализом.

Кардиометрически во всех возрастных категориях по мере воздействия гипергидратации постепенно увеличивается масса сердца и расширяется полость правого желудочка. Возрастными особенностями являются равномерное увеличение массы желудочков у молодых крыс и преимущественное увеличение массы правого желудочка у животных зрелого и старческого возраста, что выражается увеличением желудочкового индекса, соответственно, на 28,89 % ( $p < 0,0001$ ) и 19,2 % ( $p < 0,0001$ ). Планиметрическое исследование выявляет значительное расширение полости правого желудочка у крыс молодого и зрелого возраста, в результате чего планиметрический индекс уменьшается на 8,78 % ( $p = 0,0107$ ) и 16,93 % ( $p < 0,0001$ ). У крыс старческого возраста полости правого и левого желудочков расширяются равномерно.

Следствием водной загрузки является клеточный отек, который морфометрически выявляется увеличением диаметра кардиомиоцитов. Максимально увеличивается диаметр кардиомиоцитов левого желудочка молодых крыс – на 16,98 % ( $p < 0,0001$ ). Выявлена высокая гидрофильность миокарда правого желудочка, что проявляется увеличением стромально-кардиомиоцитарного

отношения на протяжении эксперимента, максимально у крыс старческого возраста – на 5,36 % ( $p = 0,0007$ ). Стромально-кардиомиоцитарное отношение левого желудочка молодых крыс при тяжелой степени гипергидрии уменьшается на 3,38 % ( $p = 0,0168$ ), у крыс старческого возраста – увеличивается на 3,43 % ( $p = 0,0123$ ), а у крыс зрелого возраста остается стабильным.

Методом химического анализа во всех возрастных группах выявлено увеличение содержания воды в сердце и уменьшение концентрации химических элементов. Самые значительные изменения минерального состава отмечаются в сердце крыс старческого возраста, а именно, содержание натрия снижается на 14,77 % ( $p < 0,0001$ ), калия – на 12,14 % ( $p = 0,0002$ ), магния – на 11,47 % ( $p = 0,0157$ ), кальция – на 10,7 % ( $p = 0,0145$ ), цинка – на 10,74 % ( $p < 0,0001$ ), железа – на 9,61 % ( $p = 0,0033$ ).

Двухфакторный дисперсионный анализ показывает, что на массу предсердий в равной мере влияет фактор возраста животных и фактор степени тяжести гипергидрии; на показатель массы левого желудочка влияет фактору возраста, правого желудочка – фактор степени тяжести гипергидрии. На планиметрические показатели левого желудочка оказывает влияние фактор возраста, а на соответствующие показатели правого желудочка в равной степени влияют оба контролируемых фактора. Изменения гистоморфометрических показателей зависят от влияния фактора возраста. На содержание в сердце воды и натрия влияет фактор степени тяжести гипергидрии. На концентрацию цинка, калия и магния в равной степени влияют оба контролируемые факторы, а на содержание железа и кальция – фактор возраста.

Применение кардиотропного корректора мельдония на фоне гипергидрии способствует замедлению дилатации правого желудочка и уменьшению его гидратации, улучшению васкуляризации миокарда, уменьшению проницаемости сосудистой стенки у молодых и зрелых крыс и, в меньшей степени, у крыс старческого возраста.

**Ключевые слова:** сердце, кардиомиоциты, возраст, гипоосмолярная гипергидратация, мельдоний.

## SUMMARY

**Yarmolenko O.S. Morphological and functional transformations in the myocardium under the influence of hypoosmolar overhydration in the organism in the age aspect (anatomical and experimental research). – Manuscript.**

Dissertation for degree of candidate of medical sciences in specialty 14.03.01 – normal anatomy. – Sumy State University Ministry of Education and Science of Ukraine. – Sumy, 2015.

Dissertation is devoted to the complex studying of morphofunctional changes of young, mature and senium rats myocardium under mild, moderate and severe forms of hypoosmolar overhydration and correction of detected changes by meldonium. Structural and functional features of the myocardium were studied using cardiometry, histomorphometry, scanning electron microscopy and chemical analysis with followed statistical analysis.

In this thesis it was proved the negative influence of overhydration on all examined parameters, which manifests itself through the violations of the weight and planimetric indexes of heart ventricles, alteration of myocardium histoarchitectonics and chemical elements imbalance. The most considerable changes were detected in senium animals.

Corrector application on overhydration background leads to slowing dilatation of the right ventricle and its hydration reduction, myocardium vascularity improvement, vessel wall permeability reduction in young and mature rats and less in senium rats.

**Key words:** heart, cardiomyocytes, age, hypoosmolar overhydration, meldonium.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВОКМ – відносний об'єм кардіоміоцитів  
ВОС – відносний об'єм судин  
ВОСТ – відносний об'єм сполучної тканини  
ДКМ – діаметр кардіоміоцитів  
ДЯКМ – діаметр ядер кардіоміоцитів  
КМЦ – кардіоміоцити  
ЛШ – лівий шлуночок  
МЛШ – маса лівого шлуночка  
МП – маса передсердь  
МПШ – маса правого шлуночка  
ПІ – планіметричний індекс  
ПС – площа ендокардіальної поверхні  
ПШ – правий шлуночок  
СТКМВ – стромально-кардіоміоцитарне відношення  
ЧМС – "чиста" маса серця  
ІШ – шлуночковий індекс

Підписано до друку 12.11.2015 р.  
Формат 60х84/16. Ум. друк. арк. 0,9. Тираж 100 пр. Зам. № 1090  
Видавець і виготовлювач  
Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК №3062 від 17.12.2007.